

## ◆ 中枢神经影像学

## Analysis of brain cortical thickness in patients with schizophrenia

TAO Long-xiang<sup>1</sup>, HU Xiao-peng<sup>1</sup>, WANG Kai<sup>2</sup>, DONG Yi<sup>3</sup>, YU Yong-qiang<sup>1\*</sup>

(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 3. Department of Psychiatric, Fourth People's Hospital of Hefei, Hefei 230022, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the changes of the brain cortical thickness in patients with schizophrenia. **Methods** Totally 29 patients with schizophrenia were included in study group, and 26 healthy subjects were regarded as the control group. 3D-spoiled gradient recalled acquisition in the steady-state (3DSPGR) sequence scanning was performed, and high-resolution structure image data of each subject were obtained. The data were processed using Freesurfer software, including image segmentation, registration and smoothing, and the GLM model was then built. Two samples *t* test was performed to compare brain cortical thickness of study group and control group. **Results** ① Compared with control group, the cortex of left temporal gyrus, medial frontal gyrus, superior frontal gyrus, middlefrontal gyrus cortical were thinner, while of right middle frontal gyrus, lateral orbitofrontal gyrus, postcentral, rostralmiddlefrontal gyrus and precentral cortex were thicker in study group (all  $P < 0.01$ ). ② With age growing, compared with the residuals of cortex thickness in control group, the cortex of left middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus, medial frontal gyrus, superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, orbitofrontal gyrus, and the right middle frontal gyrus, parsorbitalis, precentral gyrus, postcentral gyrus and middle temporal gyrus became thinner in the study group (all  $P < 0.01$ ). ③ With age growing, cortex thickness of left postcentral gyrus and the right superiorfrontal gyrus were thinner in the study group, and of the right inferior frontal gyrus, inferior temporal gyrus and the insular became thicken (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Cortex thickness of frontal and temporal cortexes changed in patients with schizophrenia.

**[Key words]** Schizophrenia; Frontal lobe; Temporal lobe; Magnetic resonance imaging

## 精神分裂症患者脑部皮层厚度分析

陶龙香<sup>1</sup>, 胡孝朋<sup>1</sup>, 汪凯<sup>2</sup>, 董毅<sup>3</sup>, 余永强<sup>1\*</sup>(1. 安徽医科大学第一附属医院放射科, 2. 神经内科, 安徽 合肥 230022;  
3. 合肥市第四人民医院精神科, 安徽 合肥 230022)

**[摘要]** **目的** 观察精神分裂症患者脑皮层厚度的变化。**方法** 对 29 例精神分裂症患者(研究组)及 26 名正常人(对照组)应用三维扰相梯度回波(3DSPGR)序列进行 MR 扫描, 采集脑高分辨力结构图像; 利用 Freesurfer 软件进行图像分割、配准及平滑, 建立一般线性模型, 以双样本 *t* 检验比较研究组和对照组皮层厚度的差异。**结果** ① 与对照组比较, 研究组患者左侧颞中回、中央前回、额上回、额中回皮层变薄, 右侧额中回、眶额回、中央后回、额中回上部及中央前回皮层变厚( $P$  均  $< 0.01$ ); ② 与对照组皮层厚度残差比较, 随年龄变化, 研究组左侧颞中回、颞下回、中央前回、额上回、额中回、眶额回、右侧额中回、额下回眶部、中央前回、中央后回及颞中回皮层变薄( $P$  均  $< 0.01$ ); ③ 与对照组相比, 研究组患者随着年龄变化左侧中央后回、右侧额上回皮层的厚度变薄; 右侧额下回岛盖部、颞下回及岛叶皮层变厚( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论**

**[基金项目]** 安徽省科技厅重大项目(KJ2013ZD08)、教育部博导专项联合科研基金(20123420110001)。

**[作者简介]** 陶龙香(1988—), 男, 合肥长丰人, 在读硕士。研究方向: 分子影像学。E-mail: 13866145495@163.com

**[通讯作者]** 余永强, 安徽医科大学第一附属医院放射科, 230022。E-mail: yuyongqiang@hotmail.com

**[收稿日期]** 2013-06-20 **[修回日期]** 2013-11-13

精神分裂症患者存在额叶及颞叶皮层厚度改变。

[关键词] 精神分裂症; 额叶; 颞叶; 磁共振成像

[中图分类号] R445.1; R749.3 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2013)12-1923-04

精神分裂症为复发率高、致残率高的慢性迁延性疾病<sup>[1]</sup>, 给社会带来很大负担<sup>[2]</sup>, 且严重影响到患者的社会功能及生活质量, 越来越受到社会关注。85% 精神分裂症患者有认知功能障碍, 主要涉及注意、记忆和执行功能等方面<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现精神分裂症患者额叶以及颞叶皮层体积、结构及形态存在异常, 可能导致其认知功能损害。近年来, Harvard 大学开发的 Free-surfer 软件被广泛应用于脑形态结构学方面的分析, 尤其是对脑皮层厚度的研究较为完善。本研究拟采用 Freesurfer 脑分析软件统计分析精神分裂症患者的脑皮层厚度, 为进一步探索精神分裂症患者认知功能障碍以及发病机制提供理论依据。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2011 年 9 月—2012 年 12 月于合肥市第四人民医院住院及门诊的精神分裂症患者 29 例纳入研究组, 男 15 例, 女 14 例, 年龄 18~46 岁, 中位年龄 26 岁, 病程 1~11 年。入组标准: ①偏执型精神分裂症; ②符合中国精神障碍分类和诊断标准(第 3 版)中的精神分裂症诊断标准<sup>[5]</sup>; ④排除器质性脑疾病以及有电休克等病史者; ⑤右利手; ⑥病情稳定, 患者较配合; ⑦阳性和阴性症状量表评分表(PANSS)评分 >60。选取同期健康正常人 26 名作为对照组, 男 15 名, 女 11 名, 年龄 19~44 岁, 中位年龄 25 岁, 无精神病史以及精神病家族遗传史, 均为右利手。两组受试者年龄差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ,  $t = -0.393$ ), 学历以及受教育程度相匹配。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0 超导

MR 仪, 8 通道标准头颅线圈, 以三维扰相梯度回波序列(3D-spoiled gradient recalled acquisition in steady-state, 3DSPGR) 采集矢状位 T1WI, 参数: TR 400 ms, TE 40 ms; 层厚 1.0 mm, 层数 176, FA 11°, 扫描矩阵 256×256, 分辨力 1 mm×1 mm×1 mm。

1.3 图像处理 在基于 Linux 平台的工作站对所有数据进行离线分析。首先调用 FreeSurfer 软件包, 将所采集到的 3D 解剖数据由 DICOM 格式转换为 MGZ 格式, 然后进一步分析处理, 主要步骤包括基于分水岭算法和可变表面模型去除非脑结构、分割脑灰质及脑白质、修正局部解剖结构异常、与标准脑模板进行配准、表面平滑和重组皮层等, 最终生成双侧半球皮层重组图像。

1.4 统计学分析 Freesurfer 软件根据自带的 Desikan-Killiany 2009 脑图谱将人脑划分为前额叶、颞叶、顶叶、枕叶以及边缘系统的沟、回共 75 个区。然后建立一般线性模型, 进行基于全脑沟回的统计学分析; 应用双样本单因素  $t$  检验, 首先比较对照组与研究组脑皮层厚度的差异; 再以年龄为协变量, 得出两组随年龄变化皮层厚度的差异; 计算每组残差(首先计算每个脑区的平均值, 每个脑区皮层厚度与脑区平均值的差值即为残差), 以年龄作为协变量, 得出两组随年龄变化皮层厚度残差的差异。  $P < 0.01$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 与对照组比较, 研究组患者左侧颞中回、中央前回、额上回、额中回皮层变薄, 右侧额中回、眶额回、中

表 1 研究组与对照组间皮层厚度有统计学差异的脑区位置、Talairach 坐标及皮层厚度

脑区位置	Talairach 坐标			皮层厚度(mm, $\bar{x} \pm s$ )		t 值	P 值
	x	y	z	对照组	研究组		
左侧							
颞中回	-50	-60	9	2.96±0.15	2.81±0.20	-2.40	0.006
中央前回	-44	-8	34	2.55±0.11	2.49±0.16	-2.19	0.005
额上回	-17	37	31	2.75±0.11	2.71±0.16	-2.24	0.005
额中回	-31	35	19	2.39±0.09	2.31±0.14	-1.68	0.007
右侧							
额中回	22	49	24	2.20±0.08	2.30±0.13	2.48	0.005
眶额回	29	44	-10	2.58±0.14	2.61±0.10	1.99	0.003
中央后回	50	-18	32	2.03±0.13	2.08±0.09	2.53	0.004
额中回上部	37	2	42	2.45±0.16	2.49±0.11	1.50	0.004
中央前回	29	-21	45	2.43±0.15	2.47±0.11	1.62	0.008

表 2 与对照组相比,研究组随年龄变化皮层厚度残差有统计学差异的脑区位置、Talairach 坐标及皮层厚度

脑区位置	Talairach 坐标			皮层厚度(mm, $\bar{x} \pm s$ )		t 值	P 值
	x	y	z	对照组	研究组		
左侧							
颞中回	-49	-60	9	2.96±0.15	2.81±0.20	-3.14	0.006
颞下回	-52	-25	-18	3.00±0.12	2.87±0.13	-1.95	0.007
中央前回	-44	-9	43	2.55±0.11	2.49±0.16	-2.41	0.007
额上回	-18	38	29	2.75±0.11	2.71±0.16	-2.03	0.001
额中回	-31	36	20	2.39±0.09	2.31±0.14	-1.78	0.003
眶额回	-31	33	-8	2.62±0.12	2.57±0.17	-1.97	0.004
右侧							
额中回	23	46	25	2.20±0.08	2.30±0.13	-2.14	0.005
额下回眶部	30	45	-10	2.72±0.10	2.64±0.14	1.98	0.002
中央前回	36	1	41	2.43±0.15	2.47±0.11	-2.25	0.004
中央后回	50	16	34	2.03±0.13	2.08±0.09	-2.67	0.003
颞中回	58	-51	6	2.74±0.16	2.92±0.14	-2.80	0.003

表 3 与对照组相比,研究组随年龄变化皮层厚度有统计学差异的脑区位置、Talairach 坐标及皮层厚度

脑区位置	Talairach 坐标			皮层厚度(mm, $\bar{x} \pm s$ )		t 值	P 值
	x	y	z	对照组	研究组		
左侧							
中央后回	-27	-30	57	2.14±0.09	2.07±0.13	-2.31	0.002
右侧							
额上回	23	18	37	2.62±0.09	2.57±0.14	-2.11	0.008
额下回岛盖部	33	10	22	2.50±0.15	2.57±0.11	2.48	0.009
颞下回	55	-44	-12	2.85±0.20	3.00±0.14	2.36	0.005
岛叶	32	-21	18	3.06±0.17	3.14±0.20	3.03	0.007

央后回、额中回上部及中央前回皮层变厚(表 1、图 1)。2.2 与对照组皮层厚度残差比较,研究组皮层厚度残差随年龄变化有统计学差异的脑区包括左侧颞中回、颞下回、中央前回、额上回、额中回、眶额回及右侧额中回、额下回眶部、中央前回、中央后回及颞中回,其皮层均变薄(表 2、图 1)。

2.3 与对照组相比,研究组患者随着年龄变化有统计学差异的区域见表 3、图 1,其左侧中央后回、右侧额上回皮层变薄,右侧额下回岛盖部、颞下回及岛叶皮层变厚。

### 3 讨论

研究<sup>[6]</sup>显示精神分裂症患者存在脑灰质结构变化,CT 可发现 3 脑室和侧脑室扩大。有学者<sup>[7]</sup>将免疫组化方法应用于研究

精神分裂症患者尸体解剖,发现其脑灰质容积减少,脑室体积增大,脑沟裂增宽。吴大兴等<sup>[8-9]</sup>应用 VBM 分析,发现精神分裂症患者双侧额叶及颞叶皮层灰质体积存在不同程度改变。White 等<sup>[10]</sup>应用 MR 弥散张量成像技术发现,与正常对照组比较,精神分裂症患者

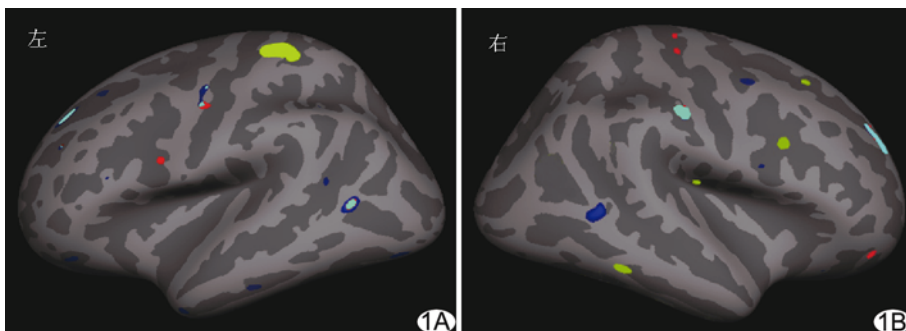


图 1 研究组与对照组脑皮层厚度存在统计学差异的脑区在实体图上的位置 A. 左侧大脑半球; B. 右侧大脑半球(红色区域表示表 1 中各脑区位置;蓝色区域表示表 2 中各脑区位置;黄色区域表示表 3 中各脑区位置;青色区域表示表 1 与表 3 中重叠脑区的位置)

额叶、颞叶各向异性分数减少,提示其额叶及颞叶脑白质存在异常。甘景梨等<sup>[11]</sup>利用 MRS 发现男性精神分裂症患者左侧额叶 NAA/Cr 值减小。

本研究中两组受试者年龄的差异无统计学意义 ( $P>0.05, t=-0.393$ ), 学历、性别相匹配, 均为右利手, 排除了这些因素对脑皮层下灰质厚度的影响; 采用 Freesurfer 软件进行分析, 结果显示精神分裂症患者左侧颞中回、中央前回、额上回、额中回皮层变薄, 右侧额中回、眶额回、中央后回、额中回上部及中央前回皮层变厚, 与 Goldman 等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。

年龄增长对于精神分裂症患者脑部结构变化的影响也是近年研究热点。临床上, 随年龄增长, 精神分裂症患者病情不断进展, 直至完全丧失社会功能, 原因可能在于精神分裂症患者脑部结构随年龄增长而进一步变化, 使其临床症状加重<sup>[13]</sup>; 但有关年龄对精神分裂症患者皮层厚度的影响目前尚存在争议。Ellison-Wright 等<sup>[13]</sup>研究显示, 精神分裂症患者的脑皮层随年龄增长而逐渐变薄; 但 Bose 等<sup>[14]</sup>的研究否认了这一点。本研究比较不同年龄精神分裂症患者的皮层厚度, 发现相对于对照组, 随年龄增长, 精神分裂症患者左侧中央后回、右侧额上回皮层变薄, 右侧额下回岛盖部、颞下回及岛叶皮层变厚, 即年龄对精神分裂症患者皮层厚度的影响是双向的, 部分脑区皮层变薄, 而部分脑区皮层变厚; 这种选择性变化可能是精神分裂症患者病情不断进展的主要原因, 这同时也解释了 Bose 等<sup>[14]</sup>的研究结果。上述结果提示, 研究年龄对精神分裂症皮层厚度的影响时, 不能仅从整体皮层角度进行观察, 而须具体到特定脑区。

额、颞叶皮层是人脑高级中枢, 参与人的情感、记忆、注意、自制能力等活动。精神分裂症患者具有思维贫乏、情感淡漠、意志减退等各种阴性症状以及妄想、幻觉、夸大等各种阳性症状, 且有学习、记忆及自制能力的障碍, 可能与额、颞叶皮层厚度的异常有关; 额、颞叶的皮层厚度改变可能是精神分裂症的特征之一。观察额、颞叶的皮层厚度的改变, 可能为临床研究精神分裂症提供新的方法及依据。

本研究的局限性: 首先样本量较少, 可能使结果存在一定偏差; 其次大部分研究对象病程较长, 并接受抗

精神病药物治疗, 不能排除患者皮层厚度改变受到慢性病程及抗精神病药物影响的可能, 对于首发、未服药的精神分裂症患者的研究将更具临床意义, 值得期待。

#### [参考文献]

- [1] 张玲. 精神分裂症治疗依从性的研究进展. 神经疾病与精神卫生, 2007, 7(5): 404-407.
- [2] 管丽丽, 杜立哲, 马弘. 精神分裂症的疾病负担(综述). 中国心理卫生杂志, 2012, 26(12): 913-919.
- [3] Tanaka T, Tomotake M, Ueoka Y, et al. Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in People with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 66(6): 491-498.
- [4] Bjorkquist OA, Herbener ES. Social perception in schizophrenia: Evidence of temporo-occipital and prefrontal dysfunction. *Psychiatry Res*, 2013, 212(3): 175-182.
- [5] 陈彦方. 关于《中国精神障碍分类与诊断标准第三版》的几个问题. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 6-8.
- [6] Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987, 295(6600): 681-682.
- [7] Mariñ N, Kamer T, Schneider Axmann T, et al. Volumetric analysis of gray matter, white matter and cerebrospinal fluid space in schizophrenia. *Srp Arh Celok Lek*, 2003, 131(1-2): 26-30.
- [8] 吴大兴, 颜莉蓉, 谭长连, 等. 精神分裂症患者大脑灰质结构异常的 VBM 初步分析. 中国医学影像技术, 2006, 22(11): 1652-1655.
- [9] Ozdemir HI, Eker MC, Zengin B, et al. Gray matter changes in patients with deficit schizophrenia and non-deficit schizophrenia. *Turk Psikiyatri Derg*, 2012, 23(4): 237-247.
- [10] White T, Magnotta VA, Bockholt HJ, et al. Global white matter abnormalities in schizophrenia: A multisite diffusion tensor imaging study. *Schizophr Bull*, 2011, 37(1): 222-232.
- [11] 甘景梨, 段惠峰, 杨家明, 等. 男性精神分裂症患者前额叶和丘脑质子波谱分析. 中国医学影像技术, 2009, 25(7): 1152-1155.
- [12] Goldman AL, Pezawas L, Mattay VS, et al. Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(5): 467-477.
- [13] Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, et al. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: An anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(8): 1015-1023.
- [14] Bose SK, Mackinnon T, Mehta MA, et al. The effect of ageing on grey and white matter reductions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2009, 112(1-3): 7-13.